

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 10 月 30 日 (30.10.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/089401 A1

- (51) 国際特許分類: C07C 69/96, 68/02
- (21) 国際出願番号: PCT/JP03/04962
- (22) 国際出願日: 2003 年 4 月 18 日 (18.04.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2002-117285 2002 年 4 月 19 日 (19.04.2002) JP
特願2002-117286 2002 年 4 月 19 日 (19.04.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 宇部興産株式会社 (UBE INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒755-8633 山口県宇部市大字小串 1978 番地の 96 Yamaguchi (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山本 康仁 (YAMAMOTO, Yasuhito) [JP/JP]; 〒755-8633 山口県宇部

市 大字小串 1978 番地の 5 宇部興産株式会社宇部研究所内 Yamaguchi (JP). 宮田 博之 (MIYATA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒755-8633 山口県宇部市大字小串 1978 番地の 5 宇部興産株式会社宇部研究所内 Yamaguchi (JP). 古根川 唯泰 (KONEGAWA, Tadayoshi) [JP/JP]; 〒755-8633 山口県宇部市大字小串 1978 番地の 5 宇部興産株式会社宇部研究所内 Yamaguchi (JP). 坂田 一馬 (SAKATA, Kazuma) [JP/JP]; 〒755-8633 山口県宇部市大字小串 1978 番地の 5 宇部興産株式会社宇部研究所内 Yamaguchi (JP).

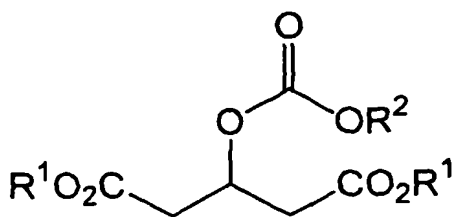
(74) 代理人: 津国 肇 (TSUKUNI, Hajime); 〒105-0001 東京都港区虎ノ門 1 丁目 22 番 12 号 SVAX TSBIL Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,

[続葉有]

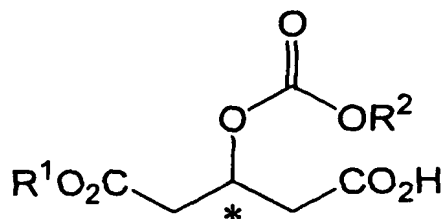
(54) Title: 3-SUBSTITUTED OXYGLUTARIC DIESTER COMPOUND, OPTICALLY ACTIVE 3-SUBSTITUTED OXYGLUTARIC MONOESTER COMPOUND, AND PROCESSES FOR PRODUCING THESE

(54) 発明の名称: 3-置換オキシグルタル酸ジエステル化合物、光学活性 3-置換オキシグルタル酸モノエステル化合物及びそれらの製法



(I)

(57) Abstract: A 3-substituted oxyglutaric diester compound represented by the following formula (I): (I) [wherein R¹'s may be the same or different and each represents (un)substituted alkyl; and R² represents (un)substituted alkyl, (un)substituted alkenyl, (un)substituted aralkyl, or (un)substituted aryl]; and an optically active 3-substituted oxyglutaric monoester compound represented by the formula (IV): (IV) (wherein R¹ and R² are the same as defined above).



(IV)

[続葉有]



SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

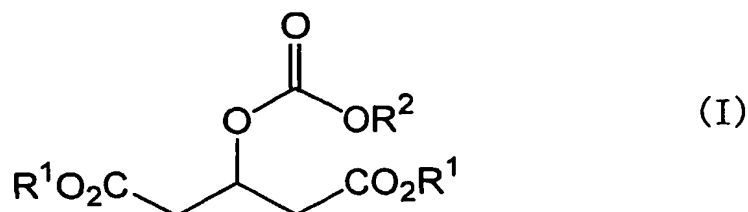
添付公開書類:
— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

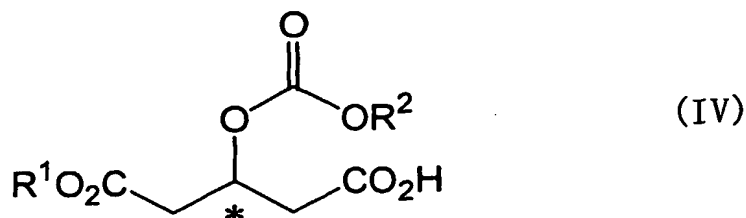
(57) 要約:

本発明は、次式 (I) :



式中、 R^1 は、同一でも異なってもよく、置換又は非置換のアルキル基を示し、 R^2 は、置換又は非置換のアルキル基、置換又は非置換のアルケニル基、置換又は非置換のアラルキル基又は置換又は非置換のアリール基を示す、

で示される 3-置換オキシグルタル酸ジエステル化合物、及び
次式(IV):



式中、 R^1 及び R^2 は、前記と同義である、

で示される光学活性 3-置換オキシグルタル酸モノエステル化合物並びにそれらの製造方法を提供する。

明 細 書

3-置換オキシグルタル酸ジエステル化合物、光学活性 3-置換オキシグルタル酸モノエステル化合物及びそれらの製法

5

技術分野

本発明は、新規な 3-置換オキシグルタル酸ジエステル化合物及び光学活性 3-置換オキシグルタル酸モノエステル化合物並びにそれらの製法に関する。本発明の 3-置換オキシグルタル酸ジエステル化合物は、片方のエステル基を加水分解して光学活性 3-置換グルタル酸モノエステル化合物とした後、公知の還元方法によって、医薬品の合成中間体として有用な光学活性 3-ヒドロキシグルタル酸モノエステルに容易に誘導することが出来る（後の参考例 1 に記載）。

15 背景技術

本発明の 3-置換オキシグルタル酸ジエステル化合物は、新規な化合物であり、従来までにその製法は全く知られていないものである。

一方、加水分解酵素を使用して 3-置換オキシグルタル酸ジエステル化合物の片方のエステル基のみを選択的に加水分解させて、光学活性 3-置換オキシグルタル酸モノエステル化合物を得る方法は、以下の文献において開示されている。

①カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Can. J. Chem.), 66, 1422 (1988) ; 豚肝臓を起源とするエステラーゼの存在下、3-アルコキシグルタル酸ジエステルを、緩衝液中にて加水分解させ、光学活性 3-アルコキシグルタル酸モノエステルを製造する方法が開示されている。しかしながら、この方法では、使用する酵素量が多い上に、目的物の光学純度が低いという問題点がある。

②テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Lett.), 28, 4935 (1987) ; 緩衝液中にて、3-アルコキシグルタル酸ジメチルエステル及び 3-アシルオキ

シグルタル酸ジメチルエステルに、 α -キモトリプシンを作用させて加水分解させ、光学活性 3-(R)-アロキシグルタル酸モノメチルエステル及び 3-(R)-アシルオキシグルタル酸モノメチルエステルを製造する方法が開示されている。しかしながら、この方法では、使用する酵素量が多い上に、目的物の光学純度が低いという問題点がある。

③ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.), 61, 6024 (1996); カンジダ・アンタラクティカ (*Candida antarctica*) を起源とするリパーゼの存在下、3-アセチルオキシモノグル酸ジエステルを、pH 7 のリン酸緩衝液と 1, 4-ジオキサンの混合溶媒中で加水分解させ、光学活性 3-(S)-アセチルオキシグルタル酸モノエステルを製造する方法が開示されている。しかしながら、この方法では、使用する酵素量が多い上に、目的物の光学純度が低く、又、発癌性の高い 1, 4-ジオキサンを多量に使用しなければならないという問題点がある。

上記、いずれの方法においても、種々の問題点を含んでおり、工業的な光学活性 3-置換オキシグルタル酸モノエステル化合物の製法としては有効なものではない。

本発明の目的は、新規な 3-置換オキシグルタル酸ジエステル化合物及びその製法を提供するものである。

本発明の別の目的は、上記問題点を解決し、簡便な方法によって、3-置換オキシグルタル酸ジエステル化合物から、高収率及び高選択的に光学活性 3-置換オキシグルタル酸モノエステル化合物を得る、工業的に好適な光学活性 3-置換オキシグルタル酸モノエステル化合物及びその製法を提供するものである。

25 発明の開示

本発明の目的は、一般式 (I) :

$$\text{R}^1\text{O}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OCOR}^2)-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{R}^1 \quad (\text{I})$$

式中、 R^1 は、同一でも異なってもよく、置換又は非置換のアルキル基を表し、 R^2 は、置換又は非置換のアルキル基、置換又は非置換のアルケニル基、置換又は非置換のアラルキル基又は置換又は非置換のアリール基を表す、

5 で示される 3-置換オキシグルタル酸ジエステル化合物によって達成される。

本発明の目的は、又、塩基の存在下、一般式 (II) :

$$\text{R}^1\text{O}_2\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{R}^1 \quad (\text{II})$$

式中、 R^1 は、前記と同義である、

で示される 3-ヒドロキシグルタル酸ジエステルと一般式 (III) :

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{X}-\text{C}-\text{OR}^2 \end{array} \quad (\text{III})$$

式中、Xは、ハロゲン原子を表し、R² は、前記と同義である、

10 で示されるハロゲノギ酸エステルとを反応させることを特徴とする、3-置換
オキシグルタル酸ジエステル化合物の製法によっても達成される。

本発明の目的は、又、一般式（IV）：

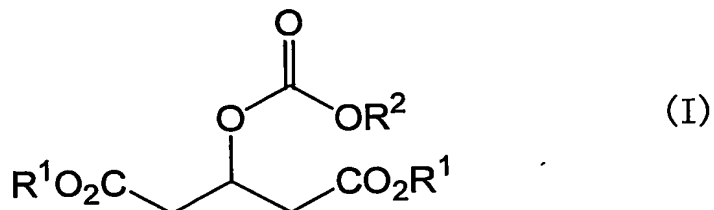
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} - \text{C} - \text{OR}^2 \\ | \\ \text{R}^1\text{O}_2\text{C} - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CO}_2\text{H} \\ | \\ * \end{array} \quad (\text{IV})$$

式中、 R^1 及び R^2 は、前記と同義である、

で示される光学活性 3-置換オキシグルタル酸モノエステル化合物によって達

成される。

本発明の目的は、更に、加水分解酵素の存在下、前記一般式 (I) :



式中、 R^1 及び R^2 は、前記と同義である、

- 5 示される 3-置換オキシグルタル酸ジエステル化合物の片方のエステル基のみを選択的に加水分解反応させることを特徴とする、光学活性 3-置換オキシグルタル酸モノエステル化合物の製法によっても達成される。

発明を実施するための最良の形態

- 10 本発明における 3-置換オキシグルタル酸ジエステル化合物は、前記の一般式 (I) で示される。その一般式 (I) において、 R^1 は、同一でも異なってもよい置換又は非置換のアルキル基を表す。

- 前記置換又は非置換のアルキル基とは、(1) 「置換基を有していないアルキル基」又は(2) 「置換基を有するアルキル基」である。(1) の「置換基を有していないアルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等の炭素原子数 1 ~ 10 のアルキル基（なお、これらの基は、各種異性体を含む）が挙げられるが、好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-オクチル基であり、更に好ましくはメチル基、エチル基である。(2) の「置換基を有するアルキル基」の置換基としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；ヒドロキシル基；メトキシル基、エトキシル基、プロポキシル基、ブトキシル基等の炭素数 1 ~ 4 のアルコキシル基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）；ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等のジアルキルアミノ基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）；シアノ
- 15
- 20

基等が挙げられるが、好ましくはフッ素原子、塩素原子、ヒドロキシル基、シアノ基である。このような置換基を有するアルキル基としては、具体的には、2-クロロエチル基、2, 2-ジクロロエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-シアノエチル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、2-プロモエチル基、2-ジメチルアミノ基、2-クロロプロピル基、3-クロロプロピル基等が挙げられるが、好ましくは2-クロロエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2-シアノエチル基である。

- 10 化合物 (I) の R^2 は、置換又は非置換のアルキル基、置換又は非置換のアルケニル基、置換又は非置換のアラルキル基又は置換又は非置換のアリール基を表す。

前記 R^2 の置換又は非置換のアルキル基とは、前記 R^1 の置換又は非置換のアルキル基と同義である。

- 15 前記 R^2 の置換又は非置換のアルケニル基とは、(3) 「置換基を有していないアルケニル基」又は(4) 「置換基を有するアルケニル基」である。

(3) の「置換基を有していないアルケニル基」としては、例えば、ビニル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基、オクテニル基、ノネニル基、デセニル基等の炭素原子数2~10のアルケニル基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。(4) の「置換基を有するアルケニル基」の置換基としては、例えば、ビニル基、プロペニル基が挙げられる。

前記 R^2 の置換又は非置換のアラルキル基とは、(5) 「置換基を有していないアラルキル基」又は(6) 「置換基を有するアラルキル基」である。

- 25 (5) の「置換基を有していないアラルキル基」としては、例えば、ベンジル基、フェネチル基等のアラルキル基(なお、これらの基は、各種異性体を含む。)が挙げられ、ベンジル基が特に好ましい。(6) の「置換基を有するアラルキル基」の置換基としては、例えば、ヒドロキシル基; ニトロ基; フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子; メトキシ基、エ

トキシシル基、プロポキシシル基、ブトキシシル基、ペンチルオキシシル基、ヘキシル
オキシシル基、ヘプチルオキシシル基、オクチルオキシシル基、ノニルオキシシル基、
デシルオキシシル基等の炭素数1～10のアルコキシシル基（なお、これらの基
は、各種異性体を含む。）；ベンジルオキシシル基、フェネチルオキシシル基等の
5 炭素原子数7～10のアラルキルオキシシル基（なお、これらの基は、各種異性
体を含む。）；フェニルオキシシル基等の炭素原子数6～10のアリールオキシ
シル基（なお、これらの基は、各種異性体を含む）；メトキシメトキシシル基等の
炭素原子数2～10のアルコキシアルコキシシル基（なお、これらの基は、各種
異性体を含む。）；メチルアミノ基、エチルアミノ基等のモノアルキルアミノ
10 基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）；ジメチルアミノ基等のアル
キルアミノ基（なお、これらの基は、各種異性体を含む）；ホルミルアミノ
基、アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基等のアシルアミノ基が挙げられ
る。

前記R²の置換又は非置換アリール基とは、（7）「置換基を有していない
15 アリール基」又は（8）「置換基を有するアリール基」である。（7）の「置
換基を有していないアリール基」としては、例えば、フェニル基、ナフチル
基、アントラセニル基、チエニル基等が挙げられるが、好ましくはフェニル
基、ナフチル基、更に好ましくはフェニル基である。（8）の「置換基を有す
るアリール基」の置換基としては、例えば、ヒドロキシシル基；ニトロ基；フッ
20 素原子、塩素原子、臭素原子、ヨード原子等のハロゲン原子；メトキシシル基、
エトキシシル基、プロポキシシル基、ブトキシシル基、ペンチルオキシシル基、ヘキシ
ルオキシシル基、ヘプチルオキシシル基、オクチルオキシシル基、ノニルオキシシル
基、デシルオキシシル基等の炭素原子数1～10のアルコキシシル基（なお、これ
らの基は、各種異性体を含む。）；ベンジルオキシシル基、フェネチルオキシシル
25 基等の炭素数7～10のアラルキルオキシシル基（なお、これらの基は、各種異
性体を含む。）；フェニルオキシシル基等の炭素原子数6～10のアリールオキシ
シル基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）；メトキシメトキシシル基
等の炭素原子数2～10のアルコキシアルコキシシル基（なお、これらの基は、
各種異性体を含む。）；メチルアミノ基、エチルアミノ基等のモノアルキルア

ミノ基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）；ジメチルアミノ基等のジアルキルアミノ基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）；ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基等のアシルアミノ基が挙げられる。

- 5 これらの R^2 の中でも、ベンジル基、2-メチルベンジル基、3-メチルベンジル基、4-メチルベンジル基、2-メトキシベンジル基、3-メトキシベンジル基、4-メトキシベンジル基、2-クロロベンジル基、3-クロロベンジル基、4-クロロベンジル基、2-ブロモベンジル基、3-ブロモベンジル基、4-ブロモベンジル基、2-フルオロベンジル基、3-フルオロベンジル基、4-フルオロベンジル基、2-ニトロベンジル基、3-ニトロベンジル基、4-ニトロベンジル基、2-メトキシベンジル基、3-メトキシベンジル基、4-メトキシベンジル基、*t*-ブチル基、メチル基、イソプロピル基、フェニル基、ビニル基及びアリル基から成る群より選択された基であることが好ましく、ベンジル基であることが特に好ましい。

- 15 前記の R^1 及び R^2 を有する3-置換オキシグルタル酸ジエステル化合物の具体例としては、例えば、

- 3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル、
3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジエチルエステル、
3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジプロピルエステル、
20 3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジブチルエステル、
3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジペンチルエステル、
3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジヘキシルエステル、
3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジヘプチルエステル、
3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジオクチルエステル、
25 3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジノニルエステル、
3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジデシルエステル、
3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジイソプロピルエステル、
3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジ*s*-ブチルエステル、
3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジ*t*-ブチルエステル、

- 3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジクロロメチルエステル、
3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジベンジルエステル、
3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジ4-ニトロベンジルエステ
ル、
5 3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジ4-トリフルオロメチルベ
ンジルエステル、
3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジ4-クロロベンジルエステ
ル、
3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジ4-プロモベンジルエステ
ル、
10 3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジ4-フルオロベンジルエス
テル、
3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジ4-メトキシベンジルエス
テル、
15 3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジビニルエステル、
3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジアリルエステル、
3-(2-メチルベンジル)オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエス
テル、
3-(3-メチルベンジル)オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエス
テル、
20 3-(4-メチルベンジル)オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエス
テル、
3-(2-メトキシベンジル)オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエ
ステル、
25 3-(3-メトキシベンジル)オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエ
ステル、
3-(4-メトキシベンジル)オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエ
ステル、
3-(2-クロロベンジル)オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエス

テル、

3- (3-クロロベンジル) オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエス

テル、

3- (4-クロロベンジル) オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエス

5 テル、

3- (2-プロモベンジル) オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエス

テル、

3- (3-プロモベンジル) オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエス

テル、

10 3- (4-プロモベンジル) オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエス

テル、

3- (2-フルオロベンジル) オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエ

ステル、

3- (3-フルオロベンジル) オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエ

15 ステル、

3- (4-フルオロベンジル) オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエ

ステル、

3- (2-ニトロベンジル) オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエス

テル、

20 3- (3-ニトロベンジル) オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエス

テル、

3- (4-ニトロベンジル) オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエス

テル、

3- (2-メトキシベンジル) オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエ

25 ステル、

3- (3-メトキシベンジル) オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエ

ステル、

3- (4-メトキシベンジル) オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエ

ステル、

- 3- (t-ブトキシカルボニル) オキシグルタル酸ジメチルエステル、
3-メトキシカルボニルグルタル酸ジメチルエステル、
3-イソプロポキシオキシグルタル酸ジメチルエステル、
3-フェノキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル、
5 3-ビニルオキシオキシグルタル酸ジメチルエステル、
3-アリルオキシオキシグルタル酸ジメチルエステル
等が挙げられるが、好ましくは、
3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル、
3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジエチルエステル
10 である。

本発明の反応において使用する 3-ヒドロキシグルタル酸ジエステルは、前記の一般式 (II) で示される。その一般式 (II) において、 R^1 は、前記と同義である。

- 前記の R^1 を有する 3-ヒドロキシグルタル酸ジエステル化合物の具体例として、例えば、
3-ヒドロキシグルタル酸ジメチルエステル、
3-ヒドロキシグルタル酸ジエチルエステル、
3-ヒドロキシグルタル酸ジプロピルエステル、
3-ヒドロキシグルタル酸ジブチルエステル、
20 3-ヒドロキシグルタル酸ジペンチルエステル、
3-ヒドロキシグルタル酸ジヘキシルエステル、
3-ヒドロキシグルタル酸ジヘプチルエステル、
3-ヒドロキシグルタル酸ジオクチルエステル、
3-ヒドロキシグルタル酸ジノニルエステル、
25 3-ヒドロキシグルタル酸ジデシルエステル、
3-ヒドロキシグルタル酸ジイソプロピルエステル、
3-ヒドロキシグルタル酸ジ s-ブチルエステル、
3-ヒドロキシグルタル酸ジ t-ブチルエステル、
3-ヒドロキシグルタル酸ジクロロメチルエステル、

- 3-ヒドロキシグルタル酸ジベンジルエステル、
3-ヒドロキシグルタル酸ジ4-ニトロベンジルエステル、
3-ヒドロキシグルタル酸ジ4-トリフルオロメチルベンジルエステル、
3-ヒドロキシグルタル酸ジ4-クロロベンジルエステル、
5 3-ヒドロキシグルタル酸ジ4-ブロモベンジルエステル、
3-ヒドロキシグルタル酸ジ4-フルオロベンジルエステル、
3-ヒドロキシグルタル酸ジ4-メトキシベンジルエステル、
3-ヒドロキシグルタル酸ジビニルエステル、
3-ヒドロキシグルタル酸ジアリルエステル、
10 等が挙げられるが、好ましくは、
3-ヒドロキシグルタル酸ジメチルエステル、
3-ヒドロキシグルタル酸ジエチルエステル
が使用される。

- 本発明の反応において使用するハロゲノギ酸エステルは、前記の一般式
15 (III) で示される。その一般式 (III) において、Xは、フッ素原子、塩素原子、
臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子であり、 R^2 は、前記と同義である。

- 前記のX及び R^2 を有するハロゲノギ酸エステルの具体例としては、例えば、
20 クロロギ酸メチル、
クロロギ酸エチル、
クロロギ酸プロピル、
クロロギ酸イソブチル、
クロロギ酸(2-ブロモエチル)、
25 クロロギ酸(2, 2, 2-トリクロロエチル)、
クロロギ酸フェニル、
クロロギ酸(p-トリル)、
クロロギ酸ニトロフェニル、
クロロギ酸(p-クロロフェニル)、

クロロギ酸ビニル、
クロロギ酸アリル、
クロロギ酸ベンジル

等が挙げられるが、好ましくはクロロギ酸ベンジルが使用される。

- 5 前記ハロゲノギ酸エステルの使用量は、3-ヒドロキシグルタル酸ジエステル1モルに対して、好ましくは1.0～3.0モル、更に好ましくは1.0～1.5モルである。

- 本発明の反応において使用する塩基としては、第三級アミン等の有機塩基が好適に使用され、例えば、トリエチルアミン、トリーn-プロピルアミン、トリーn-ブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルピペリジン、
10 リン、ピリジン、2,6-ルチジン、4-ジメチルアミノピリジン等が挙げられるが、好ましくはピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、更に好ましくは4-ジメチルアミノピリジンが使用される。なお、これらの塩基は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

- 15 前記塩基の使用量は、3-ヒドロキシグルタル酸ジエステル1モルに対して、好ましくは1.0～3.0モル、更に好ましくは1.0～1.5モルである。

- 本発明の反応は、溶媒の存在下又は非存在下において行われる。使用する溶媒としては、反応を阻害しないものならば特に限定されず、例えば、ベンゼン、
20 ン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等のカルボン酸エステル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチルー2-イミダゾリジノン等のアミド類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル
25 類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類が挙げられるが、好ましくはハロゲン化脂肪族炭化水素類、更に好ましくはジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンが使用される。な

お、これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

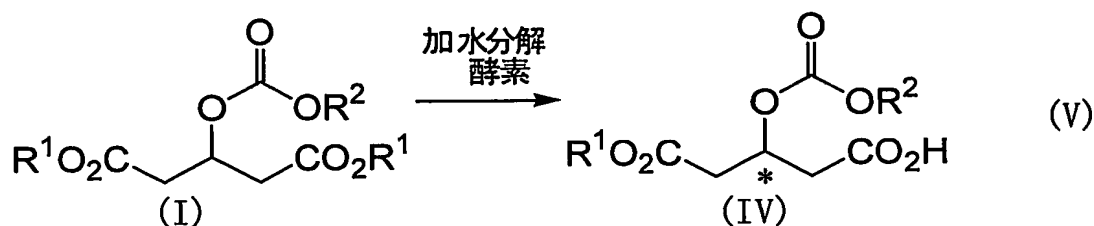
前記溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性により適宜調節するが、3-ヒドロキシグルタル酸ジエステル1gに対して、好ましくは2～50ml、更に好ましくは5～20mlである。

- 5 本発明の反応は、例えば、窒素ガス雰囲気にて、3-ヒドロキシグルタル酸ジエステル、ハロゲン酸エステル、塩基及び溶媒を混合して、攪拌しながら反応させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは-20～100℃、更に好ましくは0～40℃であり、反応圧力は特に制限されない。

- 10 本発明の反応によって得られる3-置換オキシグルタル酸ジエステル化合物は、反応終了後、例えば、濾過、抽出、濃縮、再結晶、晶析、カラムクロマトグラフィー等の一般的な方法によって単離・精製される。

次に、本発明の光学活性3-置換オキシグルタル酸モノエステル化合物及びその製造方法について説明する。

- 15 本発明の光学活性3-置換オキシグルタル酸モノエステル化合物を得るための加水分解反応では、例えば、下記の一般式(V)：



式中、 R^1 及び R^2 は前記と同義である、

- 20 で示されるように、加水分解酵素の存在下、前記の一般式(I)で示される3-置換オキシグルタル酸ジエステル(以下、化合物(I)と称することもある。)の片方のエステル基のみを選択的に加水分解させて、一般式(IV)で示される光学活性3-置換オキシグルタル酸モノエステル(以下、化合物(IV)と称することもある。)を得ることが出来る。

本発明の加水分解反応において使用する化合物(I)は、前記したとおりである。

本発明の加水分解で使用する加水分解酵素としては、例えば、プロテアーゼ、エステラーゼ、リパーゼ等が挙げられるが、好ましくは酵母又は細菌から単離可能な微生物のリパーゼ、更に好ましくはシュードモナス (*Pseudo-*monas) を起源とするリパーゼ (例えば、Amano PS (アmanoエンザイム社製) 等)、カンジダ・アンタークティカ (*Candida antarctica*) を起源とするリパーゼ (例えば、Chirazyme L-2 (ロッシュ社製) 等)、特に好ましくはカンジダ・アンタークティカを起源とするリパーゼが使用される。なお、これらの加水分解酵素は、天然の形又は固定化酵素として市販品をそのまま使用することが出来、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

- 10 前記加水分解酵素の使用量は、化合物 (I) 1 g に対して、好ましくは 0.1 ~ 1000 mg、更に好ましくは 1 ~ 200 mg である。

本発明の加水分解反応は、好ましくは水中、緩衝液中又は無機塩基水溶液中で行われる。

- 15 前記水としては、好ましくはイオン交換水、蒸留水等の精製された水が使用される。なお、水を溶媒として使用する場合には、炭酸水素カリウムや炭酸水素ナトリウム等の弱塩基を反応系内に存在させるのが望ましい。前記弱塩基の使用量は、化合物 (I) 1 モルに対して、好ましくは 0.5 ~ 2.0 モル、更に好ましくは 0.5 ~ 1.0 モルである。

- 20 前記緩衝液としては、例えば、リン酸ナトリウム水溶液、リン酸カリウム水溶液等の無機酸塩の水溶液；酢酸ナトリウム水溶液、クエン酸ナトリウム水溶液等の有機酸塩の水溶液が使用される。なお、これらの水溶液は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

- 25 該緩衝液の濃度は、好ましくは 0.01 ~ 2 モル / l、更に好ましくは 0.05 ~ 0.5 モル / l であり、緩衝液の pH は、好ましくは 4 ~ 9、更に好ましくは 6 ~ 8 である。

前記無機塩基水溶液としては、例えば、炭酸ナトリウム水溶液、リン酸カリウム水溶液等のアルカリ金属炭酸塩の水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、炭酸水素カリウム水溶液等のアルカリ金属炭酸水素塩の水溶液が挙げられるが、好ましくはアルカリ金属炭酸水素塩の水溶液、更に好ましくは炭酸ナトリウム

水溶液が使用される。なお、これらの無機塩基水溶液は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

前記無機塩基水溶液使用量は、無機塩基換算で、化合物 (I) 1 モルに対して、好ましくは1～5モル、更に好ましくは1～2モルである。

- 5 本発明の加水分解反応における溶媒（水、緩衝液又は無機塩基水溶液）の使用量は、化合物 (I) 1 g に対して、好ましくは2～200 ml、更に好ましくは5～80 ml である。

- 本発明の加水分解反応は、例えば、化合物 (I)、加水分解酵素及び溶媒（水、緩衝液又は無機塩基水溶液）を混合して、攪拌しながら反応させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは0～80℃、更に好ましくは10～50℃であり、反応圧力は特に制限されない。
- 10

- 本発明の加水分解反応によって得られた化合物 (IV) は、例えば、反応終了後、反応液から有機溶媒によって抽出した後、抽出液を濃縮することで、単離することが出来る。なお、これは、晶析、再結晶、蒸留、カラムクロマトグラフィ等一般的な精製方法によって更に精製することが出来る。
- 15

本発明の加水分解反応によって得られる化合物 (IV) の具体例としては、例えば、

- 光学活性 3- (R又はS) -ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノメチルエステル、
- 20 光学活性 3- (R又はS) -ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノエチルエステル、
- 光学活性 3- (R又はS) -ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノプロピルエステル、
- 光学活性 3- (R又はS) -ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノブチルエステル、
- 25 光学活性 3- (R又はS) -ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノペンチルエステル、
- 光学活性 3- (R又はS) -ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノヘキシルエステル、

- 光学活性 3- (R 又は S) -ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノ
ヘプチルエステル、
- 光学活性 3- (R 又は S) -ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノ
オクチルエステル、
- 5 光学活性 3- (R 又は S) -ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノ
ノニルエステル、
- 光学活性 3- (R 又は S) -ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノ
デシルエステル、
- 光学活性 3- (R 又は S) -ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノ
10 ソプロピルエステル、
- 光学活性 3- (R 又は S) -ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノ
s-ブチルエステル、
- 光学活性 3- (R 又は S) -ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノ
t-ブチルエステル、
- 15 光学活性 3- (R 又は S) -ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノ
クロロメチルエステル、
- 光学活性 3- (R 又は S) -ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノ
ベンジルエステル、
- 光学活性 3- (R 又は S) -ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノ
20 4-ニトロベンジルエステル、
- 光学活性 3- (R 又は S) -ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノ
4-トリフルオロメチルベンジルエステル、
- 光学活性 3- (R 又は S) -ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノ
4-クロロベンジルエステル、
- 25 光学活性 3- (R 又は S) -ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノ
4-プロモベンジルエステル、
- 光学活性 3- (R 又は S) -ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノ
4-フルオロベンジルエステル、
- 光学活性 3- (R 又は S) -ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノ

- 4-メトキシベンジルエステル、
光学活性 3- (R 又は S) -ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノ
ビニルエステル、
光学活性 3- (R 又は S) -ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノ
5 アリルエステル、
光学活性 3- (R 又は S) - (2-メチルベンジル) オキシカルボニルオキシ
グルタル酸モノメチルエステル、
光学活性 3- (R 又は S) - (3-メチルベンジル) オキシカルボニルオキシ
グルタル酸モノメチルエステル、
10 光学活性 3- (R 又は S) - (4-メチルベンジル) オキシカルボニルオキシ
グルタル酸モノメチルエステル、
光学活性 3- (R 又は S) - (2-メトキシベンジル) オキシカルボニルオキシ
グルタル酸モノメチルエステル、
光学活性 3- (R 又は S) - (3-メトキシベンジル) オキシカルボニルオキシ
15 シングルタル酸モノメチルエステル、
光学活性 3- (R 又は S) - (4-メトキシベンジル) オキシカルボニルオキシ
シングルタル酸モノメチルエステル、
光学活性 3- (R 又は S) - (2-クロロベンジル) オキシカルボニルオキシ
グルタル酸モノメチルエステル、
20 光学活性 3- (R 又は S) - (3-クロロベンジル) オキシカルボニルオキシ
グルタル酸モノメチルエステル、
光学活性 3- (R 又は S) - (4-クロロベンジル) オキシカルボニルオキシ
グルタル酸モノメチルエステル、
光学活性 3- (R 又は S) - (2-ブロモベンジル) オキシカルボニルオキシ
25 グルタル酸モノメチルエステル、
光学活性 3- (R 又は S) - (3-ブロモベンジル) オキシカルボニルオキシ
グルタル酸モノメチルエステル、
光学活性 3- (R 又は S) - (4-ブロモベンジル) オキシカルボニルオキシ
グルタル酸モノメチルエステル、

- 光学活性 3 - (R 又は S) - (2-フルオロベンジル) オキシカルボニルオキシ
シグルタル酸モノメチルエステル、
- 光学活性 3 - (R 又は S) - (3-フルオロベンジル) オキシカルボニルオキシ
シグルタル酸モノメチルエステル、
- 5 光学活性 3 - (R 又は S) - (4-フルオロベンジル) オキシカルボニルオキシ
シグルタル酸モノメチルエステル、
- 光学活性 3 - (R 又は S) - (2-ニトロベンジル) オキシカルボニルオキシ
グルタル酸モノメチルエステル、
- 光学活性 3 - (R 又は S) - (3-ニトロベンジル) オキシカルボニルオキシ
10 グルタル酸モノメチルエステル、
- 光学活性 3 - (R 又は S) - (4-ニトロベンジル) オキシカルボニルオキシ
グルタル酸モノメチルエステル、
- 光学活性 3 - (R 又は S) - (2-メトキシベンジル) オキシカルボニルオキシ
シグルタル酸モノメチルエステル、
- 15 光学活性 3 - (R 又は S) - (3-メトキシベンジル) オキシカルボニルオキシ
シグルタル酸モノメチルエステル、
- 光学活性 3 - (R 又は S) - (4-メトキシベンジル) オキシカルボニルオキシ
シグルタル酸モノメチルエステル、
- 光学活性 3 - (R 又は S) - (t-ブトキシカルボニル) オキシグルタル酸モノ
20 メチルエステル、
- 光学活性 3 - (R 又は S) - メトキシカルボニルオキシグルタル酸モノメチル
エステル、
- 光学活性 3 - (R 又は S) - イソプロポキシカルボニルオキシグルタル酸モノ
メチルエステル、
- 25 光学活性 3 - (R 又は S) - フェノキシカルボニルオキシグルタル酸モノメチ
ルエステル、
- 光学活性 3 - (R 又は S) - ビニルオキシオキシグルタル酸モノメチルエステ
ル、
- 光学活性 3 - (R 又は S) - アリルオキシオキシグルタル酸モノメチルエステ

ル

等が挙げられるが、好ましくは、

光学活性 3- (R又はS) -ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノ
メチルエステル、

- 5 光学活性 3- (R又はS) -ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノ
エチルエステル
が使用される。

実施例

- 10 次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれら
に限定されるものではない。

実施例 1 (3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステルの
合成)

- 3-ヒドロキシグルタル酸ジメチルエステル 1.01 g (5.78 mmol)
15 1) を 1, 2-ジクロロメタン 10 ml に溶解し、室温で 4, 4-ジメチルア
ミノピリジン 847 mg (6.93 mmol) 及び塩化ベンジルオキシカルボ
ニル 990 μ l (6.93 mmol) を加え、0°C で 30 分間、室温で 1 時間
攪拌しながら反応させた。反応終了後、得られた反応混合物を減圧下で濃縮
し、酢酸エチル 20 ml 及び水 10 ml を加え有機層を抽出した。有機層を無
20 水硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過後、減圧下で濃縮して油状物質を得た。
得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel C-200
(商品名)、n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1 (容量比)) で精製し、3-
ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル 1.30 g (3-
ベンジルアミノ-2-ペンテン二酸ジメチルエステル基準の単離収率=7
25 3%) を得た。

なお、3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステルの
物性値は以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm)、 CDCl_3) : 2.71-2.81 (m, 4
H)、3.66 (s, 6H)、5.16 (s, 2H)、5.43 (quint

e t, 1H)、5.75 (m, 1H)、7.33-7.37 (m, 5H)

^{13}C -NMR (δ (ppm)、 CDCl_3) : 38.2、51.9、69.

8、70.7、128.3、128.57、128.60、135.1、154.1、170.0

5 MS (EI) m/z : 310 (M^+)

MS (CI、 $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$) m/z : 311 (MH^+)

元素分析; Calcd: C, 58.05%; H, 5.86%

Found: C, 57.43%; H, 5.88%

実施例2 (光学活性3-(S)-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸
10 モノメチルエステルの合成)

3-ベンゾイルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル721
mg (2.32 mmol) に、カンジダ・アンタークティカ (*Candida*
antarctica) を起源とするリパーゼ (CAL; ロシュ製、Chirazyme
L-2 (商品名)) 72 μg が溶解している酵素水溶液2 ml 及び炭酸水素ナ
15 トリウム195 mg (2.26 mmol) を加え、攪拌しながら30℃で7時
間反応させた。反応終了後、得られた反応混合物に酢酸エチル10 ml を加え
2 mol/L 塩酸を用いて水層のpHを1.9に調整し、塩化ナトリウム70
0 mg を加え有機層を抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾
燥し、濾過後、減圧下で濃縮して光学活性3-(S)-ベンジルオキシカルボ
20 ニルオキシグルタル酸モノメチルエステル675 mg (3-ベンジルオキシカ
ルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル基準の単離収率=98%) を得
た。

なお、光学活性3-(S)-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノ
メチルエステルは以下の物性値で示される新規な化合物である。

25 ^1H -NMR (δ (ppm)、 CDCl_3) : 2.74-2.83 (m, 4
H)、3.66 (s, 3H)、5.16 (s, 2H)、5.41 (quint
et, 1H, $J=6.35\text{ Hz}$)、7.32-7.37 (m, 5H)、9.5
5 (br s, 1H)

^{13}C -NMR (δ (ppm)、 CDCl_3) : 37.94、37.99、5

2. 0、69. 9、70. 4、128. 3、128. 59、128. 62、135. 0、154. 1、170. 0、171. 4、175. 4

MS (EI) m/z : 296 (M^+)

MS (CI, $i-C_4H_{10}$) m/z : 297 (MH^+)

5 元素分析; Calcd: C, 56. 75%; H, 5. 45%

Found: C, 55. 91%; H, 5. 59%

比旋光度: $[\alpha]_D^{25} -1. 77^\circ$ (c 2. 53, $CHCl_3$)

参考例1 (光学活性3-(S)-ヒドロキシグルタル酸モノメチルエステルの合成)

- 10 3-ベンゾイルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル700 mg (1. 07 mmol) に、カンジダ・アンタークティカ (*Candida antarctica*) を起源とするリパーゼ (CAL; ロシュ製、Chirazyme L-2 (商品名)) 0. 7 mg が溶解している酵素水溶液7 ml 及び炭酸水素ナトリウム189 mg (2. 26 mmol) を加え、攪拌しながら30℃で2
- 15 時間反応させた。反応終了後得られた反応混合物に酢酸エチル7 ml を加え、2 mol/L 塩酸を用いて水層のpHを1. 7に調整し、塩化ナトリウム300 mg を加え有機層を抽出した。得られた有機層を乾燥し、濾過後、減圧下で濃縮して油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel C-200 (商品名)、 n -ヘキサン/酢酸エチル=1/9 (容
- 20 量比)) で精製し、光学活性3-(S)-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノメチルエステル655 mg (3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル基準の単離収率=98%) を得た。

- 次いで、得られた光学活性3-(S)-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノメチルエステル655 mg をメタノール6 ml に溶解させた。その混合物に10%パラジウム/炭素粉末24 mg を加え、常圧下、水素雰囲気にて、室温で2時間攪拌しながら反応させた。反応終了後、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して光学活性3-(S)-ヒドロキシグルタル酸モノメチル
- 25 エステル351 mg (光学活性3-(S)-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノメチルエステル基準の収率=98%) を得た。

なお、光学活性 3-(S)-ヒドロキシグルタル酸モノメチルエステルの物性値は以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), CDCl_3) : 2.59 (d, 2H, $J=5.86\text{ Hz}$)、2.60 (d, 2H, $J=6.34\text{ Hz}$)、3.49 (s, 1H)、3.73 (s, 3H)、4.48 (quintet, 1H, 6.35)、5.49 (brs, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ (ppm), CDCl_3) : 40.3、40.4、52.0、64.6、172.3、176.4

MS (CI, $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$) m/z : 163 (MH^+)

10 比旋光度 : $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +0.84^\circ$ (c 4.19, CHCl_3)

なお、得られた光学活性 3-(S)-ヒドロキシグルタル酸モノメチルエステルの比旋光度とカナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Can. J. Chem.), 66, 1422 (1988)に記載されている光学活性 3-(R)-ヒドロキシグルタル酸モノメチルエステルの比旋光度の符号 (文献値 $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -0.43^\circ$ (c 7.5, CHCl_3)) とを比較し絶対配置を決定した。

15

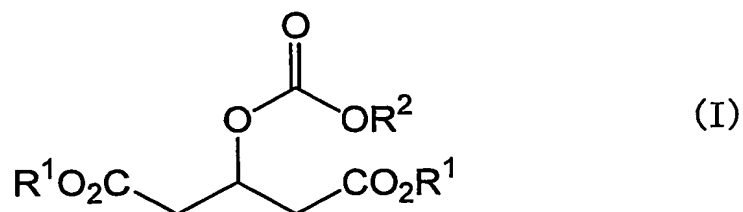
産業上の利用可能性

本発明により、新規な 3-置換オキシグルタル酸ジエステル化合物及びその製法を提供することが出来る。

20 また、本発明により、簡便な方法によって、3-置換オキシグルタル酸ジエステル化合物 (ラセミ体混合物) から、高収率及び高選択的に光学活性 3-置換オキシグルタル酸モノエステル化合物を得る、工業的に好適な光学活性 3-置換オキシグルタル酸モノエステル化合物及びその製法を提供することが出来る。

請求の範囲

1. 一般式 (I) :



- 5 式中、 R^1 は、同一でも異なってもよく、置換又は非置換のアルキル基を表し、 R^2 は、置換又は非置換のアルキル基、置換又は非置換のアルケニル基、置換又は非置換のアラルキル基又は置換又は非置換のアリール基を表す、

で示される 3-置換オキシグルタル酸ジエステル化合物。

- 10 2. R^1 が炭素原子数 1～10 の置換又は非置換のアルキル基である請求の範囲第 1 項記載の化合物。

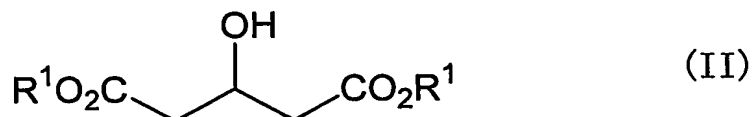
3. R^1 がメチル基又はエチル基である請求の範囲第 1 項記載の化合物。

4. R^2 が炭素原子数 1～10 の置換又は非置換のアルキル基、炭素原子数 2～10 のアルケニル基、置換又は非置換のベンジル基、フェネチル基、フェニル基、ナフチル基、アントラセニル基及びチエニル基から成る群より選択された基である請求の範囲第 1 項記載の化合物。

- 15 5. R^2 がベンジル基、2-メチルベンジル基、3-メチルベンジル基、4-メチルベンジル基、2-メトキシベンジル基、3-メトキシベンジル基、4-メトキシベンジル基、2-クロロベンジル基、3-クロロベンジル基、4-クロロベンジル基、2-ブロモベンジル基、3-ブロモベンジル基、4-ブロモベンジル基、2-フルオロベンジル基、3-フルオロベンジル基、4-フルオロベンジル基、2-ニトロベンジル基、3-ニトロベンジル基、4-ニトロベンジル基、2-メトキシベンジル基、3-メトキシベンジル基、4-メトキシベンジル基、*t*-ブチル基、メチル基、イソプロピル基、フェニル基、ビニル基及びアリル基から成る群より選択された基である請求の範囲第 1 項記載の

化合物。

6. 塩基の存在下、一般式 (II) :



式中、 R^1 は、同一でも異なってもよく、置換又は非置換のアルキル基を表す、

5 5 で示される 3-ヒドロキシグルタル酸ジエステルと一般式 (III) :



式中、X は、ハロゲン原子を表し、 R^2 は、置換又は非置換のアルキル基、置換又は非置換のアルケニル基、置換又は非置換のアラルキル基又は置換又は非置換のアリール基を表す、

で示されるハロゲノギ酸エステルとを反応させることを特徴とする、請求の範

10 囲第 1 項記載の 3-置換オキシグルタル酸ジエステル化合物の製法。

7. ハロゲノギ酸エステルがクロロギ酸ベンジルである請求の範囲第 6 項記載の製法。

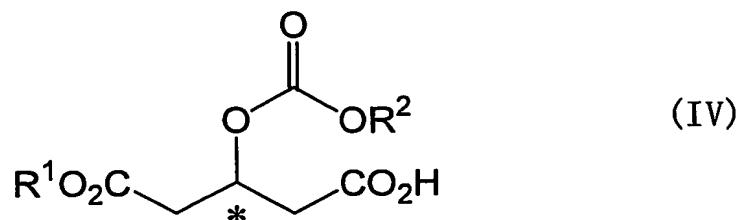
8. ハロゲノギ酸エステルが、3-ヒドロキシグルタル酸ジエステル 1 モルに対し、0.1~3.0 モルの量で使用される請求の範囲第 6 項記載の製法。

15 9. 塩基が、有機塩基である請求の範囲第 6 項記載の製法。

10. 有機塩基が、第三級アミンである請求の範囲第 9 項記載の製法。

11. 塩基が、3-ヒドロキシグルタル酸ジエステル 1 モルに対し、1.0~3.0 モルの量で使用される請求の範囲第 6 項記載の製法。

12. 一般式 (IV) :

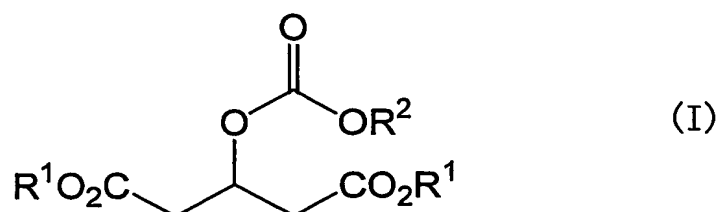


式中、 R^1 は、置換又は非置換のアルキル基を表し、 R^2 は、置換又は非置換のアルキル基、置換又は非置換のアルケニル基、置換又は非置換のアラルキル基又は置換又は非置換のアリール基を表す、

で示される光学活性 3-置換オキシグルタル酸モノエステル化合物。

- 5 13. R^1 が炭素原子数 1～10 の置換又は非置換のアルキル基である請求の範囲第 12 項記載の化合物。
14. R^1 がメチル基又はエチル基である請求の範囲第 12 項記載の化合物。
15. R^2 が炭素原子数 1～10 の置換又は非置換のアルキル基、炭素原子数 2～10 のアルケニル基、置換又は非置換のベンジル基、フェネチル基、フェニル基、ナフチル基、アントラセニル基及びチエニル基から成る群より選択された基である請求の範囲第 12 項記載の化合物。
16. R^2 がベンジル基、2-メチルベンジル基、3-メチルベンジル基、4-メチルベンジル基、2-メトキシベンジル基、3-メトキシベンジル基、4-メトキシベンジル基、2-クロロベンジル基、3-クロロベンジル基、4-クロロベンジル基、2-ブロモベンジル基、3-ブロモベンジル基、4-ブロモベンジル基、2-フルオロベンジル基、3-フルオロベンジル基、4-フルオロベンジル基、2-ニトロベンジル基、3-ニトロベンジル基、4-ニトロベンジル基、2-メトキシベンジル基、3-メトキシベンジル基、4-メトキシベンジル基、*t*-ブチル基、メチル基、イソプロピル基、フェニル基、ビニル基及びアリル基から成る群より選択された基である請求の範囲第 12 項記載の化合物。

17. 加水分解酵素の存在下、一般式 (I) :



式中、 R^1 は、置換又は非置換のアルキル基を表し、 R^2 は、置換又は非置換のアルキル基、置換又は非置換のアルケニル基、置換又は非置換のアラルキル基又は置換又は非置換のアリール基を表す、

- で示される 3-置換オキシグルタル酸ジエステル化合物の片方のエステル基のみを選択的に加水分解反応させることを特徴とする、請求の範囲第 12 項記載の光学活性 3-置換オキシグルタル酸モノエステル化合物の製法。
- 5 18. 加水分解酵素が、プロテアーゼ、エステラーゼ又はリパーゼである請求の範囲第 17 項記載の製造方法。
- 10 19. 加水分解酵素が、カンジダ・アンタークティカを起源とするリパーゼである請求の範囲第 17 項記載の製法。
20. 加水分解反応を、水中、緩衝液中又は無機塩基水溶液中で行う請求の範囲第 17 項記載の製法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/04962

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C69/96, C07C68/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C69/96, C07C68/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|--------------|--|-----------------------|
| A | JP 08-283205 A (Ube Industries, Ltd.), 29 October, 1996 (29.10.96), Claims; examples (Family: none) | 1-20 |
| P, X P, A | WO 03/27098 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 03 April, 2003 (03.04.03), Examples (Family: none) | 1-4 5-20 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16 June, 2003 (16.06.03)

Date of mailing of the international search report
01 July, 2003 (01.07.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C69/96, C07C68/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C69/96, C07C68/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| A | JP 08-283205 A (宇部興産株式会社) 1996. 10. 29, 特許請求の範囲, 実施例 (ファミリーなし) | 1-20 |
| PX PA | WO 03/27098 A1 (武田薬品工業株式会社) 2003. 04. 03, 実施例 (ファミリーなし) | 1-4 5-20 |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 06. 03

国際調査報告の発送日

01.07.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

井上 千弥子



4H

9356

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

Translation

Rec'd PCT/PTO

18 OCT 2004

PCT/JP2003/004962

PATENT COOPERATION TREATY



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

511,674

(PCT Article 36 and Rule 70)

| | | |
|---|---|--|
| Applicant's or agent's file reference FP2570PCT | FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) | |
| International application No. PCT/JP2003/004962 | International filing date (day/month/year) 18 April 2003 (18.04.2003) | Priority date (day/month/year) 19 April 2002 (19.04.2002) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C 69/96, 68/02 | | |
| Applicant UBE INDUSTRIES, LTD. | | |

| |
|---|
| 1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. |
| 2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet. <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets. |
| 3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input checked="" type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application |

| | |
|--|---|
| Date of submission of the demand 03 September 2003 (03.09.2003) | Date of completion of this report 10 May 2004 (10.05.2004) |
| Name and mailing address of the IPEA/JP | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP2003/004962

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 03/04962

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

| | | | |
|-------------------------------|--------|------|-----|
| Novelty (N) | Claims | 1-20 | YES |
| | Claims | | NO |
| Inventive step (IS) | Claims | 1-20 | YES |
| | Claims | | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-20 | YES |
| | Claims | | NO |

2. Citations and explanations

Document 1: JP 08-283205 A (Ube Industries, Ltd.), 29
October 1996

The inventions that are set forth in claims 1-20 are not disclosed in the document that is cited in the international search report; therefore, they are novel and involve an inventive step. Specifically, compounds represented by formula (I) are not disclosed in document 1.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP2003/004962

VI. Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

| Application No. Patent No. | Publication date (day/month/year) | Filing date (day/month/year) | Priority date (valid claim) (day/month/year) |
|-------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|---|
| WO 03/27098 A1 | 03 April 2003 (03.04.2003) | 24 September 2002 (24.09.2002) | 25 September 2001 (25.09.2001) |
| [EX] | | | |

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

| Kind of non-written disclosure | Date of non-written disclosure (day/month/year) | Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year) |
|--------------------------------|--|---|
| | | |